

Ipersensibilità di tipo III (da immunocomplessi)

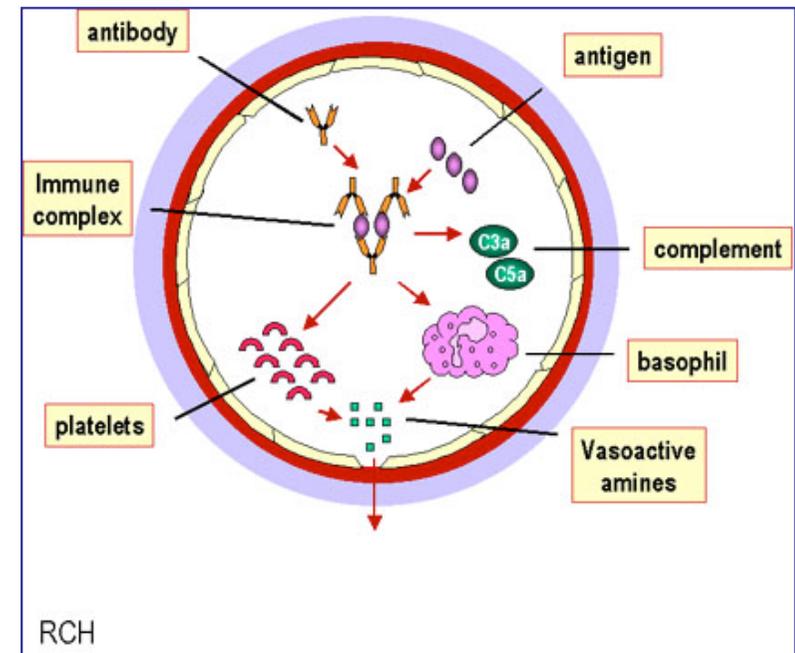
Nell'ipersensibilità di tipo III, rientrano le cosiddette malattie da immunocomplesso.

Immunocomplesso: struttura macromolecolare che si forma quando anticorpo e antigene sono presenti in fase liquida, e in concentrazioni ottimali.

Maurizio Romano
Dipartimento di Scienze della Vita
Università di Trieste
Via A. Valerio 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

Caratteristiche delle ipersensibilità di tipo III

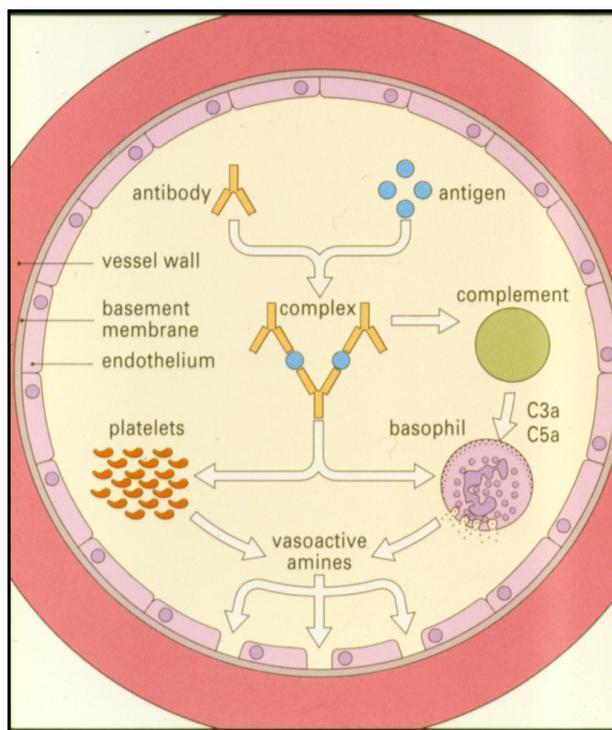
- Causate da un alta concentrazione di complessi antigene-anticorpo
- Gli anticorpi coinvolti sono solubili e solitamente le IgG
- Gli antigeni possono essere esogeni o endogeni (da malattie autoimmuni come il lupus eritematoso o antigeni tumorali)
- La formazione di immunocomplessi avviene quindi quando c'è una buona equivalenza tra anticorpo e antigene. Una volta che il complesso si è formato, abbiamo due possibilità:
 - Gli immunocomplessi si possono generare nel circolo e poi depositarsi in vari distretti: vasi, giunture, glomeruli
 - Gli immunocomplessi si possono formare e depositarsi localmente (reazione di Arthus)
 - La reazione può svilupparsi in 3-10 giorni dopo l'esposizione all'antigene
 - I componenti primari sono gli immunocomplessi e le proteine del complemento C3a, 4a and 5a



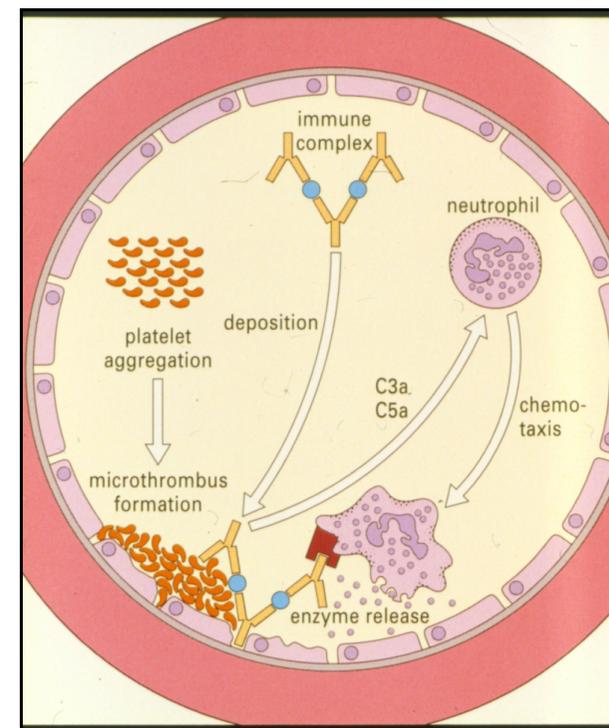
Malattie associate a deposizione di immunocomplessi

cause	antigen	site of complex deposition
persistent infection	microbial antigen	infected organ(s), kidney
autoimmunity	self antigen	kidney, joint, arteries, skin
inhaled antigen	mould, plant or animal antigen	lung

Meccanismo per lo sviluppo delle ipersensibilità di tipo III



- Un anticorpo incontra il suo antigene, e si forma l'immunocomplesso. Successivamente si ha l'attivazione del complemento, che essendo in fase liquida può portare alla formazione di anafilossine C3a, e C5a. Il meccanismo di attivazione del complemento si arresta a questo livello, perché non c'è nessuna membrana sulla quale l'immunocomplesso può depositarsi. Le anafilossine che però sono venute a formarsi, permangono in circolo, e possono spiegare la loro funzione:



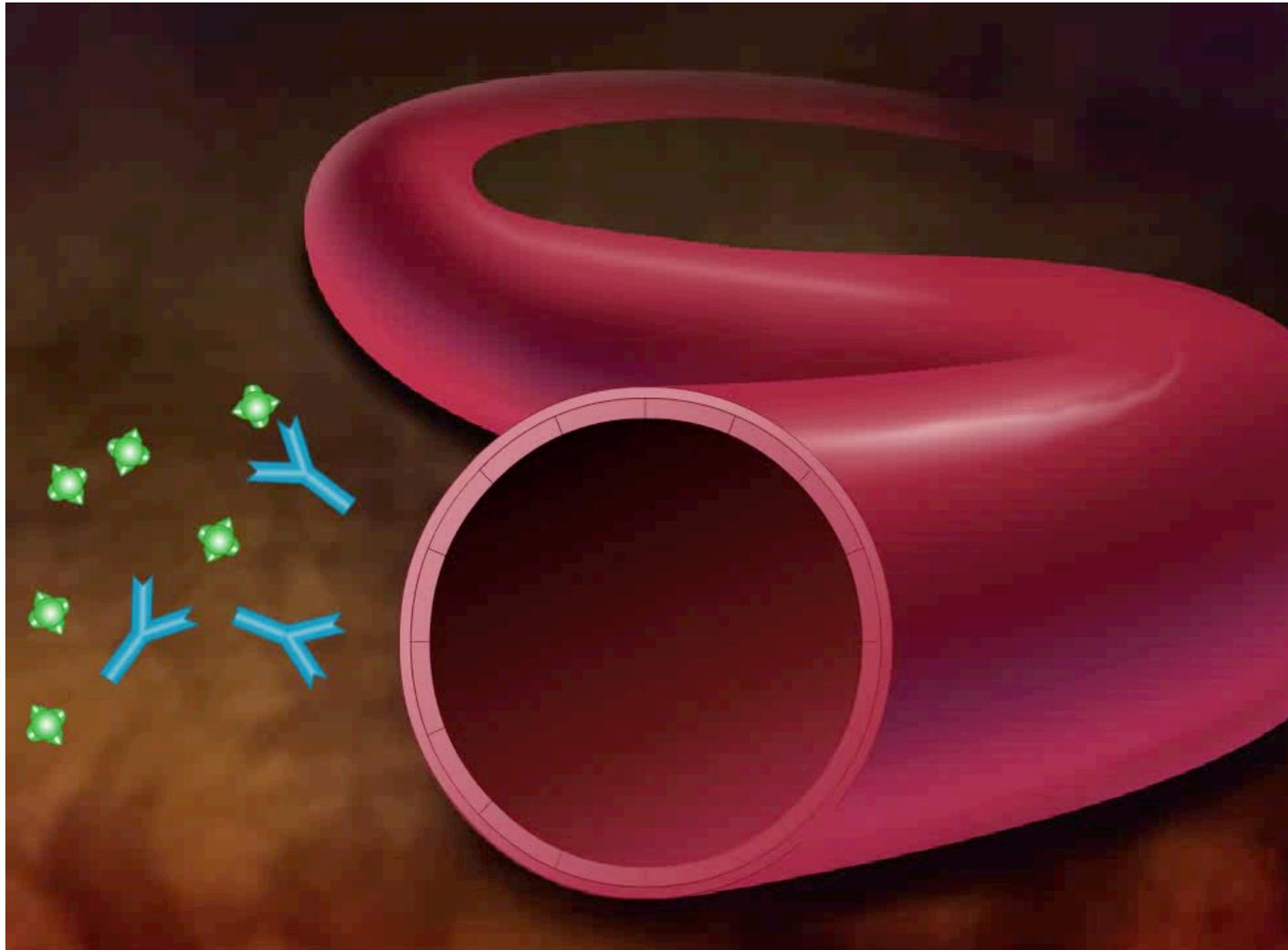
- Favoriscono la degranulazione di mastociti e basofili favorendo il rilascio di ammine vasoattive che provocano **aumento della permeabilità capillare** e **contrazione della muscolatura liscia**. Attivano poi, le piastrine, favorendo il rilascio del loro contenuto. La seconda fase dell'attivazione è dovuta all'aumento della permeabilità dei capillari: l'endotelio, cioè, diventa più permissivo all'uscita di ciò che sta nel plasma. Gli immunocomplessi a questo punto, vanno a depositarsi sulla **membrana basale**. l'immunocomplesso depositato sulla membrana basale: si formerà il MAC, mentre le anafilossine richiamano i neutrofili che tenderebbero a fagocitare la membrana basale sulla quale l'immunocomplesso si è depositato -> **fagocitosi frustrata** -> **danno tessutale** -> **infiammazione acuta**

Meccanismi infiammatori nelle ipersensibilità di tipo III

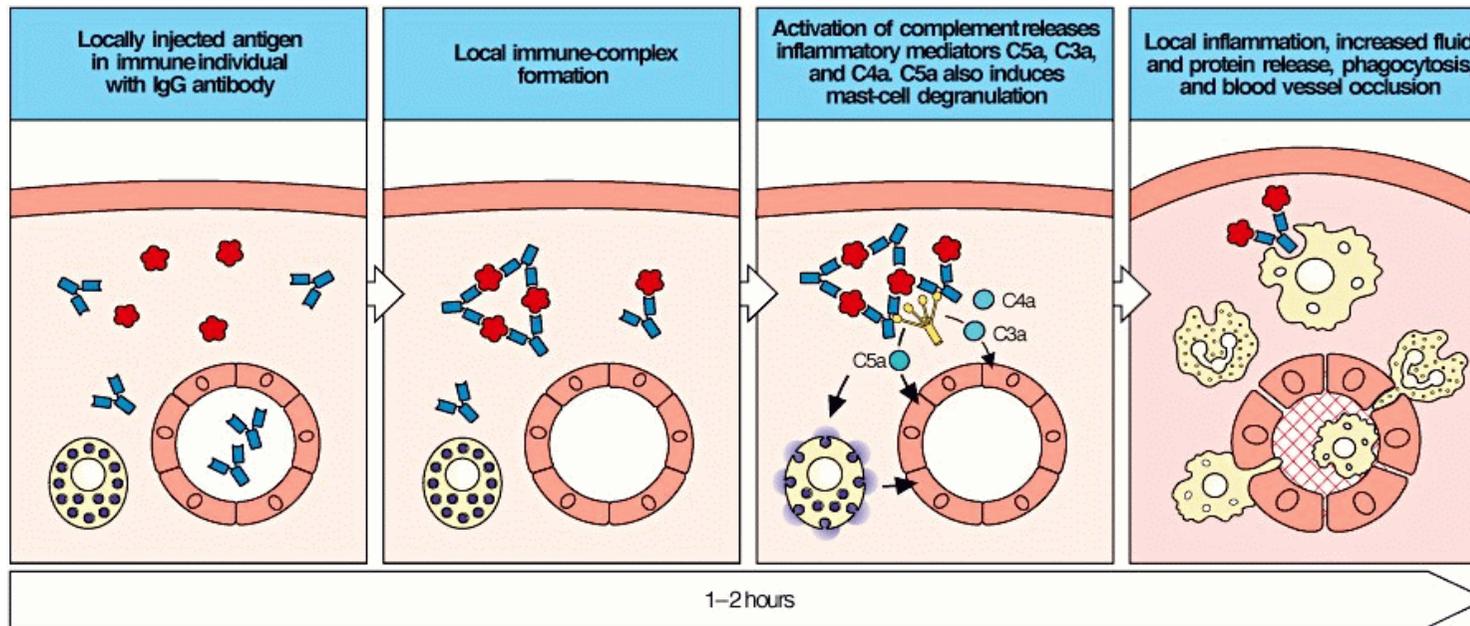
- **Attivazione del complemento**
 - anafilotossine
 - Fattori chemiotattici
- **Neutrofili**
 - difficoltà a fagocitare gli immunocomplessi depositati nei tessuti
 - fagocitosi frustrata porta a danno tissutale
 - danno tissutale -> Infiammazione acuta

Type-III Hypersensitivity: Immune Complex Type

<https://www.youtube.com/watch?v=N2eD9vX3TI8>



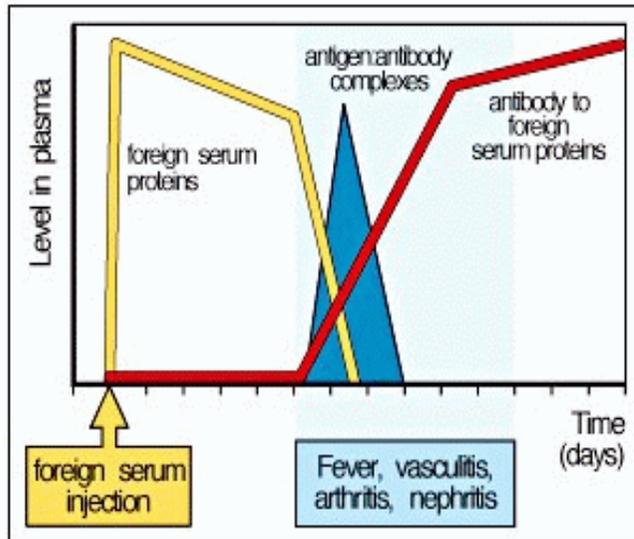
Reazione di Arthus



© 1997 Current Biology Ltd. / Garland Publishing, Inc.



Malattia da siero



© 1997 Current Biology Ltd. / Garland Publishing, Inc.

■ Malattia sistemica

■ Si sviluppa ~10gg dopo somministrazione di siero non umano

■ MANIFESTAZIONI:

✓ **VASCULITI**

✓ **RUSH CUTANEI**

✓ **GLOMERULONEFRITI**

✓ **ARTRITE**

- Prende il nome da una reazione nota nei primi decenni del secolo scorso e che poteva verificarsi durante la sieroprofilassi delle malattie infettive, che allora consisteva nell'iniezione di sieri di cavalli immunizzati (es. siero antitetanico, siero antidifterico, ecc.).
- Alcuni soggetti dopo circa 7 giorni dal trattamento producono degli anticorpi verso le proteine di cavallo.
- All'inizio, quando vi è un eccesso di antigene rispetto l'anticorpo, gli aggregati sono piccoli ma molto pericolosi perché provocano gravi lesioni dei tessuti e dei vasi. Nei giorni successivi, quando l'anticorpo aumenta e vi è la riduzione progressiva dell'antigene, i complessi diventano più grandi e poco pericolosi.
- La malattia si manifesta entro 7 - 12 giorni dalla somministrazione del siero di cavallo e in seguito si esaurisce (perché scompaiono le proteine di cavallo dall'organismo).
- Manifestazioni cliniche consistono in febbre, brividi, rash cutanei, orticaria, angioedemi, artrite acuta e talvolta glomerulonefrite.
- La diagnosi si pone in base alla sintomatologia e al caratteristico intervallo tra somministrazione del siero e comparsa dei sintomi.
- Adesso il siero di cavallo non si usa più ma la malattia da siero può verificarsi a seguito della somministrazione di altri farmaci, si parla in questo caso di "malattia siero-simile".
- I farmaci che possono provocarla sono alcuni prodotti proteici, come il siero antilinfocitario (usato nei trapianti), l'urochinasasi (un enzima trombolitico).
- Anche farmaci non proteici, specie se sono a lento rilascio nell'organismo o se sono somministrati regolarmente per più giorni, possono essere responsabili di malattia siero simile.
- Questa malattia si riscontra a volte per la penicillina e suoi derivati.

Malattia da siero



Infezioni croniche

INFEZIONE CRONICA:

Si tratta di una infezione persistente ovviamente di grado abbastanza limitato, cioè non eccessivamente severa.

Tipicamente, possiamo ricordare la lebbra, la malaria, la febbre emorragica , ma soprattutto l'epatite virale e l'endocardite da stafilococco.

Malattie autoimmuni

PATOLOGIE AUTOIMMUNI: quando cioè il sistema immunitario riconosce degli agenti self come estranei, e fa una risposta contro di essi. In questa situazione si formano immunocomplessi che in qualche modo vanno in circolo, vengono rimossi dagli eritrociti o dai fagociti mononucleati, ma quando la formazione di immunocomplessi supera la capacità di rimozione del sistema immunitario, gli immunocomplessi vanno a spasso e tragicamente si depositano laddove non riescono più a passare. Il deposito provoca l'attivazione del complemento, che viene fissato, dando così il via a tutta la cascata del complemento.

Artrite reumatoide: colpisce le articolazioni: si formano anticorpi anti-IgG, che si depositano nella capsule articolari, e provocano danno

Lupus eritematoso sistemico: patologia importante in cui in cui il coinvolgimento vascolare può essere presente o meno. In questa malattia è comunque tipica la deposizione in distretti come la cute o le articolazioni, ma soprattutto i reni, e le membrane sierose, come pleure, pericardio

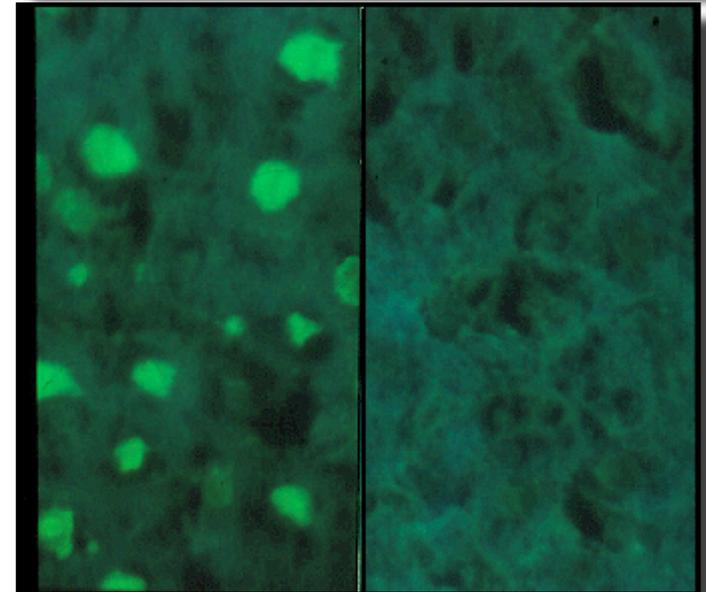
Poliarterite: caratterizzata dalla deposizione essenzialmente nel distretto vascolare, ma anche in altri organi, come l'apparato muscolare, il sistema nervoso, il parenchima epatico ecc.

Artrite reumatoide

- **Artrite Reumatoide (AR): malattia infiammatoria cronica che colpisce le articolazioni con andamento spesso progressivo ed evolve verso l'anchilosi con comparsa di deformità invalidanti**
- **Non è raro l'interessamento di altri organi ed apparati, come l'occhio, la cute ed i polmoni. Può colpire chiunque, ad ogni età, anche se si manifesta più frequentemente in donne (25 - 50 anni).**
- **Le femmine sono più colpite dei maschi con un rapporto di 4 a 1.**
- **L'esordio ed il decorso sono molto variabili, con forme acute e rapidamente progressive o con forme a lenta evoluzione.**
- **Danno tissutale da immunocomplessi (IC) ed azione immunità cellulomediata, con vasculite e proliferazione delle cellule sinoviali + infiltrazione linfocitaria per liberazione di linfocine ed aspetti proliferativi.**
- **Alti livelli di IgG ed IgM a livello articolare, nelle cellule sinoviali di rivestimento delle articolazioni e cellule RA o ragociti;**
- **Formazione Immunocomplessi -> attivazione complemento -> richiamo di Granulociti Neutrofili e la liberazione in circolo di enzimi idrolitici, superossidi e radicali che poi sono responsabili del perpetrarsi dell'infiammazione e dell'attivazione di macrofagi e fibroblasti e deposizione di fibre collagene.**
- **Presenza di linfociti T helper che liberano linfocinamente le cellule della sinovia manifestano un display sulla loro superficie di molecole antigeniche di classe II, forse per presentare alle cellule immunocompetenti un ipotetico antigene e dare avvio al processo di infiammazione e di autodistruzione delle intere strutture articolari (cartilagini, tendini, legamento ed osso).**

LES

- Appare nelle donne tra 13 e 40 anni. Rapporto maschio-femmina 1:10
- Caratterizzato da febbre, debolezza, artriti, disfunzioni renali
- I pazienti producono autoanticorpi verso il DNA, istoni, eritrociti, piastrine, leucociti, e fattori di coagulazione del sangue
- Gli autoanticorpi contro gli eritrociti o piastrine possono causare anemia emolitica o trombocitopenia dovuta lisi cellulare complemento-dipendente
- Gli immunocomplessi depositati lungo le pareti dei vasi sanguigni causano una ipersensibilità di tipo III, originano danno endoteliale che da luogo alle reazioni infiammatorie che generano vasculiti e glomerulonefriti



Polmoniti da Ipersensibilità

INALAZIONE DI AGENTI ANTIGENICI

Le polmoniti da ipersensibilità (alveoliti allergiche estrinseche) comprendono numerose forme causate da antigeni specifici. Il polmone del contadino, associato all'inalazione ripetuta di polvere di fieno contenente actinomiceti termofili, ne rappresenta il prototipo.

Malattia	Antigene	Fonte delle particelle
Polmone del contadino	Micropolyspora faeni o Thermoactinomyces vulgaris	Fieno ammuffito
Polmone degli allevatori di uccelli, polmone degli allevatori di piccioni, polmone degli addetti ai pollai	Proteine del siero ed escrementi degli uccelli	Pappagalli, piccioni, galline
Polmone da condizionatore (o da umidificatori) d'aria	M. faeni, T. vulgaris, ecc.	Condizionatori e umidificatori d'aria
Bagassosi	T. vulgaris o M. faeni	Bagasse (fibra secca della canna da zucchero)
Polmone dei coltivatori di funghi	M. faeni o T. vulgaris	Concime per funghi
Suberosi (polmone dei lavoratori del sughero)	Polvere di sughero ammuffito	Sughero ammuffito
Malattia da corteccia d'acero	Cryptostroma corticale	Corteccia d'acero infetta
Polmone dei lavoratori del malto	Aspergillus fumigatus o A. clavatus	Orzo malto ammuffiti
Sequoiosi	Pullularia pullulans o Graphium sp	Segatura di sequoia ammuffita
Polmone dei lavoratori del formaggio	Penicillium sp	Formaggio ammuffito
Malattia dei mugnai	Sitophilus granarius	Farina di grano infestato
Polmone delle persone che utilizzano estratti ipofisari per insufflazione	Proteine sieriche bovine o suine e antigeni ipofisari	Estratti ipofisari eterologhi in polvere
Polmone dei lavoratori del caffè	Polvere dei chicchi di caffè	Chicchi di caffè
Polmone dei lavoratori dei tetti di paglia	Sconosciuto	Paglia, canne, ecc., utilizzate come materiale di copertura
Polmone dei lavoratori chimici	Isocianati (TDI, MDI), anidride ftalica, cloruro di vinile, ecc.	Lavorazioni in poliuretano (schiuma, modellatura, isolanti, gomma sintetica, involucri ed etichette, ecc.)

TDI=toluene diisocianato; MDI=difenilmetano diisocianato.